Липобон



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, плоские; с гравировкой в виде стилизованной буквы "E" и номера "611" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
эзетимиб	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 30.3 мг, маннитол - 30.3 мг, кроскармеллоза натрия - 19 мг, гипромеллоза низкозамещенная - 10 мг, повидон K25 - 5 мг, натрия лаурилсульфат - 4.4 мг, магния стеарат - 1 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (9) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Липобон эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных стиролов). Целевой молекулой препарата эзетимиб является транспортер стеролов (Niemann-Pick C1-Like, NPC1L1), ответственный за поглощение стеролов и фитостеролов в тонком кишечнике.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке гонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов). Статины снижают синтез ХС в печени. За счет двух различных механизмов действия препараты этих двух групп при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение концентрации ХС.

Фармакодинамические эффекты

Эзетемиб в комбинации со статинами снижает концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) и повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или симвастатин, назначаемые раздельно.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации ОХ, ХС ЛПНП и апо-В - главного белкового компонента ЛПНП - способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС ЛПВП ассоциируется с развитием атеросклероза. Полученные результаты исследований установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и показатели смертности находятся в прямой зависимости от концентраций ОХ и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеиины богатые ХС и ТГ, включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза.

Для определения избирательности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания ХС была проведена серия доклинических исследований.

Эзетимиб ингибировал всасывание [^{14}C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола и жирорастворимых витаминов.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени в фармакологически активный фенольный глюкоронид (эзетимиб-глюкуропид). C_{max} в плазме крови эзетимиб-глюкуронида отмечается через 1-2 ч, эзетимиба - через 4-12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку это соединение практически не растворимо в воде. Одновременный прием пищи (как жирной, так и не жирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь препарата в дозе 10 мг. Липобон можно применять независимо от времени приема пищи.

Распределение

Эзетемиб и эзетимиба-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99.7% и 88-92%, соответственно.

Метаболизм

Первичный метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы), с последующим выделением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации эзетимиба. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид, основные производные препарата, составляют 10-20% и 80-90% от общей концентрации эзетимиба в плазме крови, соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

Выведение

После приема внутрь 20 мг эзетимиба. меченного ^{14}C, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба от общей концентрации радиоактивных продуктов. Примерно 78% и 11% соответственно принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник и почки в течение 10 дней. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Всасывание и метаболизм эзетимиба у детей, подростков (10-18 лет) и взрослых одинаковы. По данным измерения концентрации суммарного эзетимиба фармакокинетические показатели у подростков и взрослых не отличаются. Фармакокинетические данные для детей до 10 лет отсутствуют.

Клинический опыт применения эзетимиба у детей и подростков (9-17 лет) ограничивается наблюдениями за пациентами с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и ситостеролемией.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и молодых пациентов, получавших эзетимиб.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC для общего эзетимиба у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пыо) была примерно в 1.7 раза выше по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании эзетимиба в дозе 10 мг/сут у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пыо) среднее значение AUC для общего эзетимиба повышалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению с таковыми показателями у пациентов с сохраненной функцией печени.

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется. Поскольку последствия повышенной концентрации суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел "С осторожностью").

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (n=8; КК менее 30 мл/мин/1.73 м), AUC для общего эзетимиба увеличилась примерно в 1.5 раза в сравнении со здоровыми добровольцами (n=9). Данный результат не является клинически значимым. Подбора дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пол

Общая концентрация эзетимиба немного выше (менее 20%) у женщин, чем у мужчин. Уровень снижения ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

Показания к применению:

— первичная гиперхолестеринемия: Липобон назначается в монотерапии (в качестве вспомогательного средства в дополнение к диете) или в комбинации со статинами в дополнение к диете у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией;

— гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: Липобон в комбинации со статином рекомендуется для снижения повышенных концентраций ОХ и ХС ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты могут также получать вспомогательное лечение (например, ЛПНП-аферез).

Относится к болезням:

- Гиперхолестеринемия
- Липома

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

— при назначении препарата Липобон в комбинации со статином для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению назначенного статина;

— назначение препарата Липобон в комбинации со статином противопоказано при беременности и грудном вскармливании;

— Липобон не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью - см. разделы "Фармакокинетика", "Способ применения и дозы");

— Липобон в комбинации со статином противопоказан у больных с активным заболеванием печени или с необъяснимо повышенной активностью трансаминаз печени;

— детский возраст до 18 лет;

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

При назначении препарата Липобон пациентам, получающим циклоспорин, непрямые антикоагулянты (включая варфарин и флуиндион) следует соблюдать осторожность (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Одновременное назначение препарата Липобон с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

Способ применения и дозы:

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей гипохолестеринемической диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Липобон.

Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема нищи. Рекомендуемая доза препарата Липобон в монотерапии или в комбинации со статином составляет 10 мг 1 раз/сут.

У пожилых пациентов

Подбора доз для пожилых пациентов не требуется.

При печеночной недостаточности

Подбора доз для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пыо) не требуется. Не рекомендуется применение препарата Липобон, больным с умеренным (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пыо) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функций печени (см. разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания").

При почечной недостаточности

Подбора доз для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел "Фармакокинетика").

При сопутствующей терапии секвестрантами желчных кислот

Препарат Липобон следует принимать в дозе 10 мг 1 раз/сут, не позднее, чем за 2 ч до и не ранее, чем через 4 ч после приема секвестрантов жирных кислот.

Побочное действие:

В клинических исследованиях длительностью от 8 до 14 недель, в которые было включено 3366 пациентов, эзетимиб в дозе 10 мг/сут в монотерапии или в комбинации со статином показал хорошую переносимость. Нежелательные эффекты обычно были легкими и преходящими. Общая частота побочных эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме эзетимиба не отличались от данных показателей при приеме плацебо.

Нежелательные реакции описаны ниже по системам органов и частоте. Частота побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой по классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто >1/10; часто >1/100-<1/10; нечасто >1/1000-<1/100; редко >1/10000-<1/1000; очень редко, включая отдельные случаи <1/10000.

У пациентов, принимавших эзетимиб в монотерапии, наиболее частыми были следующие нежелательные эффекты: головная боль, утомляемость, боль в животе, диарея, метеоризм. У пациентов, принимавших эзетимиб в монотерапии, нечасто встречались: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, кашель, "приливы" крови к коже лица, повышение АД, боль в шее, боль, повышение активности гамма-глютамилтрансферазы. нарушение функции печени.

У пациентов, принимавших эзетимиб в комбинированной терапии со статинами, наиболее часто наблюдались следующие нежелательные эффекты: головная боль, миалгия, повышение активности АЛТ и АСТ.

У пациентов, принимавших эзетимиб в комбинированной терапии со статинами, нечасто встречались: гастрит, боль в конечностях, астения, периферические отёки. При комбинировании эзетимиба с фибратами наиболее часто наблюдалась боль в животе.

Лабораторные показатели

Частота клинически значимого повышения активности ферментов в сыворотке крови АЛТ и/или АСТ, в 3 или более раз превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), была сходна при назначении препарата эзетимиба в монотерапии (0.5%) и приеме плацебо (0.3%). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения ферментов в сыворотке крови составила 1.3% у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации со статином, и 0.4% у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности ферментов в сыворотке крови обычно было бессимптомным, но сопровождаюсь развитием холестаза и проходило как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.

Частота возникновения клинически значимого повышения активности КФК (≥10×ВГН) у пациентов, получавших эзетимиб в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, получавших плацебо или статин в монотерапии.

Постмаркетинговый клинический опыт применения

При применении эзетимиба в клинической практике сообщалось о следующих нежелательных реакциях: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и кожную сыпь; миалгия; повышение активности ферментов КФК, АСТ, АЛТ; гепатит; тромбоцитопения; панкреатит; тошнота; парестезия; миопатия/рабдомиолиз.

Причинно-следственная связь с возникновением депрессии, холелитиаза, холецистита, мультиформной эритемы в ходе постмаркетингового клинического опыта применения эзетимиба не установлена.

Передозировка:

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных явлений, а в случае их возникновения нежелательные явления не были серьезными.

В клинических исследованиях, в одном из которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг/сут в течение 14 дней, в другом - 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг/сут в течение 56 дней, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

В случае передозировки следует проводить, симптоматическую и поддерживающую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Клинических данных по применению эзетимиба при беременности нет. Поэтому применение препарата Липобон при беременности не рекомендуется. При диагностировании беременности прием препарата Липобон должен быть прекращен. При одновременном применении препарата Липобон и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком нет. В связи с этим Липобон не рекомендуется применять у кормящих матерей. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома Р450, участвующие в метаболизме лекарственных средств (ЛС). Между эзетимибом и ЛС, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP1A2. CYP2D6, CYP2C8/9 и CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Эзетимиб при одновременном приеме не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина. пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама и варфарина. Одновременный прием циметидина с эзетимибом не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды: одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

Колестирамин: одновременный прием колестирамина уменьшает среднюю AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб+глюкуронид эзетимиба) приблизительно на 55%. Дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП за счет присоединения эзетимиба к колестирамину может быть уменьшено данным взаимодействием.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК>50 мл/мин, получавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению AUC эзетимиба в среднем в 3.4 раза (от 2.3 до 7.9 раз), по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы из другого исследования, получавших эзетимиб в качестве монотерапии (п=17). У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13.2 мл/мин/1.73 м^2), получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, отмечалось 12-кратное увеличение концентрации эзетимиба в сравнении с контрольной группой. У 12 здоровых добровольцев, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг/сут одновременно с циклоспорином в дозе 100 мг/сут на 7-й день было выявлено увеличение AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с пациентами, у которых циклоспорин применялся в монотерапии в дозе 100 мг/сут.

Фибраты

Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, то терапия препаратом Липобон должна быть прекращена. Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает суммарную концентрацию эзетимиба приблизительно в 1.5 и 1.7 раз, соответственно. Однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с фибратами не установлена. Фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к ЖКБ. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчном пузыре. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

Статины

При одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Антикоагулянты

При одновременном приеме эзетимиба с варфарином, с другими антикоагулянтами производными кумарина или с флуиндионом, необходимо тщательно контролировать МНО.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей гипохолестеринемической диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Липобон.

Если препарат Липобон назначается в комбинации со статином, следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению конкретного статина.

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным назначением препарата эзетимиба и статина у больных наблюдаюсь повышение активности "печеночных" ферментов (в 3 раза выше ВГН). Если эзетимиб назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. раздел "Побочное действие").

Скелетная мускулатура

В клинических постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи миопатии и рабдомиолиза. Частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или статин). Однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других гиполипидемических средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК, более чем в 10 раз превышающая ВГН, составила 0.2% в группе эзетимиба в сравнении с 0.1% в группе плацебо, и 0.1% в группе комбинированного назначения эзетимиба со статином в сравнении с 0.4% в группе монотерапии статином (см. раздел "Побочное действие"). До начала лечения препаратом Липобон врач должен предупредить пациента о риске развития миопатии и рабдомиолиза и о том, что пациент должен сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности и слабости.

Печеночная недостаточность

Поскольку влияние доз эзетимиба, превышающих 10 мг, у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучено, назначение эзетимиба таким пациентам не рекомендуется (см. разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания").

Фибраты

Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения ЖКБ и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, то терапия препаратом Липобон должна быть прекращена.

Безопасность и эффективность назначения эзетимиба в комбинации с другими фибратами не установлена. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "С осторожностью").

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. При одновременном назначении эзетимиба и циклоспорина необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови (см. разделы "С осторожностью", "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами (риск развития головокружения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Lipobon